MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OESCLIM
dispositif transdermique de 17β-oestradiol

25 mcg / 24 heures
37,5 mcg / 24 heures
50 mcg / 24 heures
75 mcg / 24 heures
100 mcg / 24 heures

Oestrogène

Searchlight Pharma Inc.
1600 Notre Dame St. West, Suite 312
Montréal, Québec
H3J 1M1

Date de préparation:
28 avril 2015

No. de contrôle : 183407

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OESCLIM®
17β-oestradiol
Dispositif transdermique
25, 37,5, 50, 75, 100 mcg/24 h

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Oestrogènes

Mises en garde particulières et précautions d'emploi

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a étudié les bénéfices et les risques pour la santé chez les femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans d'une association thérapeutique comportant un *oestrogène et un progestatif* (n=16 608) et ceux d'un *oestrogène seul* (n=10 739)[3, 30, 31].

Dans le groupe de l'essai WHI recevant l'*oestrogène et le progestatif* l'existence d'un risque accru d'*infarctus du myocarde (IM),* d'*accident vasculaire cérébral (AVC),* de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* et de *thrombose veineuse profonde* a été mis en évidence chez les femmes ménopausées ayant reçu une association d'oestrogènes conjugués équins (ECE, 0,625 mg/jour) et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP, 2,5 mg/jour) pendant 5,2 ans comparativement à celles ayant reçu un placebo[31].

Dans le groupe de l'essai WHI recevant l'*oestrogène seul* un risque accru d'*accident vasculaire cérébral (AVC)* et de *thrombose veineuse profonde* a été mis en évidence chez les femmes hystérectomisées traitées avec des ECE seuls (0,625 mg/jour) pendant 6,8 ans comparativement à celles ayant reçu le placebo[30].

Par conséquent, avant toute prescription il est impératif d'accorder une attention toute particulière aux points suivants :

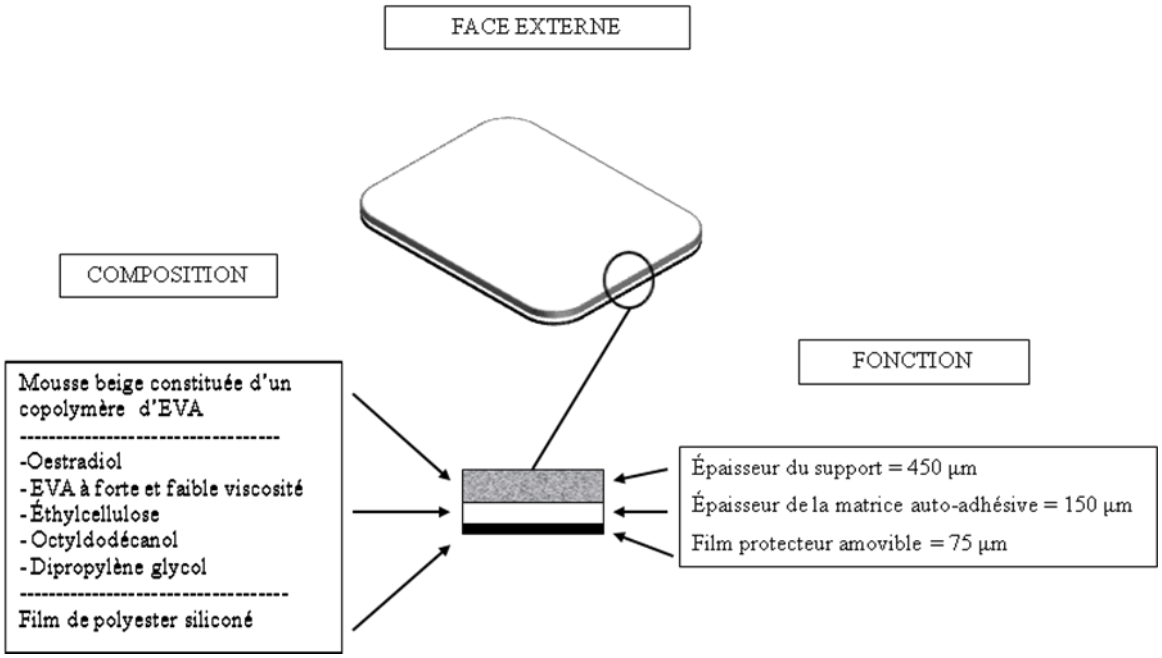
- Les oestrogènes, associés ou non à des progestatifs, ne doivent pas être prescrits en prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.
- Les oestrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits à la dose minimale efficace selon l'indication autorisée.
- Les oestrogènes, associés ou non à des progestatifs, doivent être prescrits pour la durée la plus courte possible selon l'indication autorisée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

OESCLIM® libère du 17β-oestradiol, une hormone naturelle, par voie transdermique dans la circulation systémique. Par conséquent, le 17β-oestradiol évite les effets de premier passage hépatique et le métabolisme intestinal; les concentrations sériques de 17β-oestradiol étant de ce fait comparables à celles observées chez la femme préménopausée au cours de la phase folliculaire précoce du cycle menstruel. Le 17β-oestradiol exerce une action stimulante sur les tissus cibles tels que l'utérus, le sein et le vagin.

OESCLIM® se présente sous la forme d'un dispositif transdermique adhésif à visée thérapeutique contenant du 17β-oestradiol et destiné à être appliqué sur la peau intacte. Il a été conçu pour libérer, de façon continue à travers la peau, des quantités contrôlées de 17β-oestradiol à une vitesse suffisante pour amener la concentration circulante d'oestradiol au niveau de celle observée lors de la préménopause. Ainsi, OESCLIM® permet une substitution oestrogénique physiologique.

Description : La composition du dispositif transdermique OESCLIM® est la suivante :



Les dispositifs transdermiques OESCLIM® se composent d'une matrice polymérique auto-adhésive, contenant l'oestradiol, enduite sur un support de mousse beige rectangulaire aux coins arrondis. La face adhésive est recouverte d'un feuillet de protection traité au silicone transparent, à détacher avant l'utilisation. Ce dispositif se caractérise par des qualités exceptionnelles de tolérance locale et d'adhésivité.

Le principe actif contenu dans le dispositif est le 17β-oestradiol. La matrice permet la libération de ce dernier en continu pendant un minimum de 4 jours. Chacun des dispositifs a la même composition par surface unitaire.

La dose moyenne de 17β-oestradiol absorbée en 24 heures est d'environ 25 µg pour OESCLIM® 25, de 50 µg pour OESCLIM® 50 et de 100 µg pour OESCLIM® 100. Les concentrations physiologiques sériques d'oestradiol, proportionnelles à la quantité administrée, sont atteintes dès la quatrième heure après l'application du dispositif transdermique.

Pharmacologie clinique des oestrogènes

Les oestrogènes endogènes jouent un rôle important dans le développement et le maintien de l'appareil reproducteur féminin et des caractères sexuels secondaires. En dépit d'un équilibre dynamique entre les différents oestrogènes circulants via des interconversions métaboliques, l'oestradiol est le principal oestrogène intracellulaire humain et possède une activité nettement supérieure à celle de ses métabolites, l'estrone et l'estriol, au niveau des récepteurs.

Chez la femme adulte normalement réglée, la principale source d'oestrogènes est le follicule ovarien, qui sécrète chaque jour, selon la phase du cycle menstruel, entre 70 et 500 µg d'oestradiol. Après la ménopause, la majorité des oestrogènes produits résulte de la conversion en estrone, par les tissus périphériques, de l'androstènedione sécrétée par le cortex surrénalien. L'estrone et son sulfoconjugué, le sulfate d'estrone, sont ainsi les oestrogènes circulants les plus importants quantitativement chez la femme ménopausée.

Les oestrogènes agissent en se liant aux récepteurs nucléaires au sein des tissus oestrogénosensibles. À ce jour, deux récepteurs aux oestrogènes ont été identifiés. Ceux-ci sont présents en proportions variables selon les tissus. Les oestrogènes circulants modulent la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines, de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par un mécanisme de rétrocontrôle négatif; l'estrogénothérapie substitutive permet de diminuer les concentrations élevées de ces hormones observées chez la femme postménopausée.

Propriétés pharmacocinétiques d'OESCLIM®

La pharmacocinétique de l'oestradiol administré par voie transdermique avec OESCLIM® a été évaluée dans le cadre de neuf études cliniques et biopharmaceutiques chez un total de 138 femmes ménopausées en bonne santé.

Absorption

Environ vingt-quatre heures après l'application d'OESCLIM®, les valeurs moyennes de la concentration maximale (C_{max}) en oestradiol sont respectivement de 25, 81 et 108 pg/ml avec

OESCLIM® 25, 50 et 100, tandis que les C_{max} estimées pour OESCLIM® 37,5 et 75 sont respectivement de 38 et 75 pg/ml. Les concentrations sériques demeurent ensuite pratiquement constantes pendant la durée de l'application (3 à 4 jours). Soixante-douze heures (3 jours) après application, les taux sériques d'oestradiol sont pour ainsi dire, identiques aux valeurs moyennes mesurées pendant toute la durée de l'application, c.-à-d. 18, 46 et 64 pg/ml avec OESCLIM® 25, 50 et 100, respectivement; la moyenne estimée des concentrations sériques d'oestradiol sur une période de 72 heures sont respectivement de 31 et 52 pg/ml avec OESCLIM® 37,5 et 75.

Des applications répétées sur une période de 3 semaines n'entraînent pas d'accumulation d'oestradiol.

Distribution

La distribution des oestrogènes exogènes est comparable à celle des oestrogènes endogènes. Les estrogènes sont distribués largement dans tout l'organisme et se retrouvent généralement en plus fortes concentrations dans les organes cibles des hormones sexuelles. L'oestradiol, de même que les autres oestrogènes naturels sont liés principalement aux SHBG (*sex hormone binding globulins*, ou globuline se liant aux hormones sexuelles) et, à un degré moindre, à l'albumine.

Métabolisme

Les oestrogènes exogènes sont métabolisés de la même façon que les oestrogènes endogènes. Il existe un équilibre dynamique entre les différents oestrogènes circulants via des interconversions métaboliques. Ces transformations interviennent essentiellement dans le foie. L'oestradiol subit une transformation réversible en estrone et ces deux substances peuvent être converties à leur tour en estriol, principal métabolite urinaire. Les oestrogènes subissent également une recirculation entérohépatique *via* une sulfoconjugaison et une glucuroconjugaison hépatiques pour ensuite être déversés, sous forme de sécrétions biliaires, dans l'intestin où ils subiront une hydrolyse pour finalement être réabsorbés. Chez la femme ménopausée, une fraction significative des oestrogènes circulants se présente sous forme de sulfoconjugués, notamment de sulfate d'oestrone qui joue le rôle de réservoir circulant pour la formation d'oestrogènes plus actifs.

Puisque l'oestradiol absorbé par voie transdermique n'est pas soumis à un effet de premier passage hépatique, le rapport entre les concentrations sériques d'oestradiol et les concentrations sériques de l'un ou l'autre de ses métabolites principaux, l'estrone ou le sulfate d'estrone, est plus proche de celui observé chez la femme préménopausée que lorsqu'il est administré par voie orale.

Le rapport moyen des concentrations sériques d'E2/E1 (oestradiol/estrone) au cours de l'application du dispositif transdermique OESCLIM® sont semblables à ceux observés chez la femme avant la ménopause, soit approximativement égal à 1.

Élimination

L'oestradiol, l'estrone et l'estriol sont excrétés dans l'urine en même temps que les glucuro- et sulfoconjugués. Les concentrations sériques en oestradiol reviennent à leur niveau initial dans les huit heures suivant le retrait du dispositif transdermique.

ÉTUDES CLINIQUES PIVOTS

Trois essais cliniques ont été réalisés dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OESCLIM® chez des patientes ménopausées.

Ces études avaient pour objectifs d'évaluer à court et long terme la tolérance cutanée locale d'OESCLIM® et de documenter son efficacité comparativement à un placebo et à une estrogénothérapie substitutive avec un dispositif transdermique de référence (patch), ESTRADERM TTS® 50.

- La première étude clinique (étude n°1), randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a évalué l'efficacité d'OESCLIM® chez des patientes hautement symptomatiques (≥5 épisodes de symptômes vasomoteurs par jour) traitées pendant 12 à 13 semaines.
- La deuxième étude clinique (étude n°2), en ouvert et non contrôlée, a évalué la tolérance cutanée locale, spécifique et générale, à long terme d'OESCLIM® chez différentes catégories de patientes ménopausées (ménopause naturelle ou chirurgicale) soumises à différents schémas thérapeutiques (traitement discontinu (cyclique) ou continu pendant 24 ou 28 jours). Dans le cadre de cette étude, la durée de traitement prévue était de 12 mois.
- La troisième étude clinique (étude n°3), randomisée et contrôlée, a comparé la tolérance cutanée locale, la tolérance spécifique et générale ainsi que l'efficacité d'OESCLIM® 50 et d'ESTRADERM TTS® 50 chez des patientes ménopausées symptomatiques pendant 16 semaines.

Les études n°1 et 3 sont considérées comme des études pivots pour l'évaluation de l'efficacité ; l'étude n°2 a, quant à elle, confirmé la persistance de l'efficacité au cours d'un traitement à long terme d'une durée de 1 an. Les études n°2 et 3 sont considérées comme étant capitales pour l'évaluation de l’innocuité.

Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques de ces trois grands essais cliniques.

Identification de l'étude	Plan expérimental	Objectif principal	Objectifs secondaires	Population	Patientes évaluées	Caractéristiques du traitement
Étude n°1	Randomisée Double-aveugle 2 groupes parallèles Contrôlée *vs* placebo Multicentrique	Efficacité sur les symptômes vasomoteurs à 12 semaines	Évaluer : - efficacité sur les autres symptômes liés à la ménopause - tolérance cutanée locale - tolérance spécifique à l'oestrogénothérapie - tolérance générale - acceptabilité du traitement.	Femmes naturellement ménopausées symptomatiques avec ≥5 bouffées vasomotrices par jour 4 jours /7 et ≥1 épisode de sueurs nocturnes par 24 h, 4 nuits/7 (autoévaluation sur 7 jours)	61 Oesclim® 50 : 32 Placebo : 29	Continu Pas de progestatif Dose fixe : Oesclim® 50 ou placebo 2 dispositifs transdermiques par semaine 12 à 13 semaines de traitement
Étude n°2	Non contrôlée En ouvert Multicentrique	Tolérance cutanée locale sur 1 an	Évaluer la tolérance spécifique au traitement hormonal substitutif (THS) ; tolérance générale et l'efficacité	Patientes présentant des signes de déficit oestrogénique liés à la ménopause ou patientes ayant reçu un autre THS pour des symptômes ménopausiques et ayant subi un sevrage thérapeutique d'un mois Ménopause naturelle ou chirurgicale	222	Cyclique ou continu sur 24 ou 28 jours Dose fixe pendant 3 mois : Oesclim® 50, dose à adapter au-delà de 3 mois : Oesclim® 25, 50 ou 100 Durée totale du traitement : 12 mois, avec traitement progestatif séquentiel concomitant pendant les 12 à 16 derniers jours du cycle,

Identification de l'étude	Plan expérimental	Objectif principal	Objectifs secondaires	Population	Patientes évaluées	Caractéristiques du traitement
Étude n°3	Randomisée En ouvert Multicentrique 2 groupes parallèles Comparaison d'Oesclim® 50 et d'Estraderm TTS® 50	Tolérance cutanée locale après 16 semaines de traitement.	Comparer Oesclim® 50 et Estraderm TTS® 50 quant à l'efficacité, la tolérance générale et la tolérance spécifique à l'oestrogénothérapie.	Patientes ménopausées symptomatiques avec ≥1 épisode de bouffées vasomotrices et ≥1 épisode de sueurs nocturnes au cours d'une autoévaluation sur 7 jours	281 Oesclim® 50 : 143 Estraderm TTS® 50 : 138	Cyclique sur 24 jours Traitement avec Oesclim® 50 ou Estraderm TTS® 50 pendant 4 cycles de 28 jours chacun (16 semaines) avec traitement progestatif séquentiel concomitant pendant les 12 derniers jours de l'oestrogénothérapie,

Discussion des résultats cliniques

L'efficacité d'OESCLIM® 50 pour soulager les symptômes vasomoteurs subjectifs a été documentée dans les deux études contrôlées, à savoir l'étude contrôlée par placebo (étude n°1) et l'étude comparant OESCLIM® 50 et ESTRADERM TTS® 50 (étude n°3). L'étude à long terme non contrôlée (étude n°2) a également fourni des données confirmant son efficacité sur 1 an. Les résultats des études n°1 et 3 montrent que chez les patientes hautement symptomatiques (≥5 épisodes de symptômes vasomoteurs par jour, c-à-d. bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), OESCLIM® 50 a un effet pratiquement maximal (réduction maximale du nombre de symptômes vasomoteurs entre la visite d'inclusion [Vi] et la visite de fin d'étude [Vf]) après 4 semaines [V1] de traitement, avec une diminution moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales (nombre d'épisodes de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes enregistrées avant traitement) de 71 % et 89 % et un pourcentage de patientes obtenant un soulagement total (absence de symptômes vasomoteurs) de 30 % et 43 %, dans les études n°3 et n°1 respectivement. Dans l'étude n°2, OESCLIM® 50 induit l'effet maximal après 2 mois [V1] de traitement, avec une diminution moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales de 91 % et un pourcentage de patientes obtenant un soulagement total de 75 %. Après 12 à 16 semaines de traitement, OESCLIM® 50 entraîne une diminution moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales de 92 % à 97 % et un pourcentage de patientes obtenant un soulagement total de 72 % à 86 %, selon l'étude considérée (se reporter aux tableaux ci-après pour le détail des résultats).

Nombre moyen de symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) par jour à chaque visite chez l'ensemble des patientes prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

	Visite d'inclusion	**Visites de contrôle**			
Étude N° 1	**Valeurs de base (Vi)**	**Après 4 semaines (V1)**	**Après 8 semaines (V2)**	**Après 12 semaines (Vf)**	
Moyenne ± ET	9,31 ± 4,24	1,15 + 2,14	0,32 ± 1,11	0,26 ± 0,76	
Différence		89,2 %	97,6 %	97,5 %	
Étude N°3	**Valeurs de base (Vi)**	**Après 4 semaines (V1)**	**Après 8 semaines (V2)**	**Après 12 semaines (V3)**	**Après 16 semaines (Vf)**
Moyenne ± ET	9,95 ± 6,29	2,54 ± 2,94	0,98 ± 2,04	1,11 ± 3,21	0,60 ± 1,61
Différence		71,0 %	86,6 %	86,3 %	91,6 %

Nombre moyen de symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) par jour à chaque visite chez l'ensemble des patientes prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

	Visite d'inclusion	**Visites de contrôle**			
Étude N°2	**Valeurs de base (Vi)**	**Après 2 mois (V1)**	**Après 6 mois (V2)**	**Après 11 mois (V3)**	**Après 12 mois (Vf)**
Moyenne ± ET	5,35 ± 4,80	0,47 ± 1,32	0,21 ± 0,54	0,42 ± 1,28	---
Différence		91,2 %	96,1 %	92,1 %	---

Nombre de patientes obtenant un soulagement total des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) à chaque visite sur l'ensemble des patientes prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

Étude N°1	**Après 4 semaines (V1)**	**Après 8 semaines (V2)**	**Après 12 semaines (Vf)**	
Oesclim 50 (n=28)	12 (42,9 %)	20 (71,4 %)	24 (85,7 %)	
Étude N°3	**Après 4 semaines (V1)**	**Après 8 semaines (V2)**	**Après 12 semaines (V3)**	**Après 16 semaines (Vf)**
Oesclim 50 (n=50)	15 (30,0 %)	29 (58,0 %)	33 (66,0 %)	36 (72,0 %)

Nombre de patientes obtenant un soulagement total des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) à chaque visite sur l'ensemble des patientes prises en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

Étude n° 2	**Après 2 mois (V1)** (n=136)	**Après 6 mois (V2)** (n=100)	**Après 11 mois (V3)** (n=83)
Oesclim 50 (n=142)	102 (75,0 %)	79 (79,0%)	63 (75,9 %)

Discussion sur la tolérabilité

Trois aspects de la tolérabilité ont été étudiés:

- la tolérabilité cutanée locale,
- la tolérabilité spécifique au médicament, notamment les signes décrits par les investigateurs comme étant secondaires à une hyperoestrogénie ou directement imputables au THS,
- la tolérabilité générale, englobant tous les autres types d'événements indésirables.

Tolérabilité cutanée locale - Résultats

Le nombre de patientes ayant reçu OESCLIM® et présentant au moins une réaction cutanée locale dans les études N°1, N°2 et n°3 étaient respectivement de 9, 85 et 37. Les pourcentages étaient les plus faibles dans les études à court terme (28,13 % après 12 semaines dans l'étude N°1 et 25,9 % après 16 semaines dans l'étude N°3) et plus élevés dans l'étude N°2 portant sur un traitement d'une durée de 1 an.

Dans l'ensemble de ces trois essais, environ 4,2 % des applications ont provoqué une réaction cutanée locale (nombre de réactions au site d'application / nombre total d'applications) indépendamment de la durée d'exposition.

Dans les 3 études, les réactions au site d'application les plus fréquemment observées avec OESCLIM® ont été à type d'érythème (2,7 %) et de prurit (3,0 %).

Parmi les 397 patientes traitées avec OESCLIM® (32 dans l'étude N°1, 222 dans l'étude N°2, 143 dans l'étude N°3) et évaluées en fonction de la tolérabilité cutanée locale dans le cadre de ces essais cliniques, 7 patientes se sont retirées des essais (1,8 %) en raison de réactions au site d'application ; aucune dans l'étude N°1, 6 patientes (2,7 %) dans l'étude N°2 et 1 patiente (0,7 %) dans l'étude N°3.

Tolérabilité spécifique au traitement hormonal substitutif - Résultats

Des symptômes d'intolérance spécifique à l'oestrogénothérapie ont été rapportés par 197 patientes traitées avec OESCLIM®, sur un total de 397, participant aux 3 études cliniques : 17 (53,1 %) dans l'étude N°1, 138 (62,2 %) dans l'étude N°2 et 52 (36,4 %) dans l'étude N°3. Cent dix-neuf patientes ayant reçu OESCLIM® présentaient des signes d'hyperoestrogénie : 14 (43,7 %) dans l'étude N°1, 76 (34,2 %) dans l'étude N°2 et 26 (18,2 %) dans l'étude N°3. Cent seize patientes non hystérectomisées ont présenté des métrorragies ou des saignements vaginaux légers (« spottings ») : 8 (25,0 %) dans l'étude N°1, 76 (36,9 %) dans l'étude N°2 et 29 (20,3 %) dans l'étude N° 3.

Le signe d'hyperoestrogénie le plus fréquent était la mastodynie (douleur mammaire) : 7 (21,9 %) dans l'étude N°1, 66 (29,5 %) dans l'étude N°2 et 18 (12,6 %) dans l'étude N°3.

Au cours du déroulement des 3 essais cliniques, 23 patientes recevant le traitement actif OESCLIM® se sont retirées en raison de signes d'hyperoestrogénie ou de métrorragie : 1 patiente (3,1 %) dans l'étude N°1, 17 patientes (7,7 %) dans l'étude N°2 et 5 patientes (3,5 %) dans l'étude

N°3. Quatre (1,0 %) de ces retraits étaient imputables à des métrorragies seules : 1 dans l'étude N°1, 3 dans l'étude N°2 et 0 dans l'étude N°3. Neuf patientes (2,3 %) se sont retirées suite à des événements indésirables liés au traitement et qui n'étaient pas considérés comme des signes d'hyperoestrogénie : 0 dans l'étude N°1, 8 dans l'étude N°2 et 1 dans l'étude N°3.

Tolérabilité générale - Résultats

La tolérabilité générale comprend tous les événements indésirables décrits par les investigateurs à l'exclusion des signes d'hyperoestrogénie, des métrorragies, des symptômes imputés au traitement expérimental et des réactions au site d'application.

Au total, 150 patientes ont présenté, au cours de ces trois études, au moins un événement indésirable non lié à OESCLIM® : 7 patientes (21,9 %) dans l'étude N°1, 106 (47.3%) dans l'étude N°2 et 37 (25,9 %) dans l'étude N°3. Ces événements se sont généralement résolus spontanément. Quarante-deux (10,6 %) patientes se sont retirées des études en raison d'événements indésirables généraux : 1 cas dans l'étude N°1, 34 dans l'étude N°2 et 7 dans l'étude N°3.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

OESCLIM® est indiqué pour le soulagement des symptômes ménopausiques et post-ménopausiques liés à un état de carence oestrogènique naturelle ou consécutive à une intervention chirurgicale.

Chez les femmes non hystérectomisées, OESCLIM® doit être prescrit en association avec un progestatif correctement dosé afin de prévenir le développement d'une hyperplasie ou d'un cancer de l'endomètre.

CONTRE-INDICATIONS

Les oestrogènes seuls ou associés à des progestatifs sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des excipients présents dans la formule ou son conditionnement. Pour la liste des excipients, voir la section "Données pharmaceutiques" de la monographie.
- Insuffisance ou affection hépatique en évolution, notamment de type obstructif.
- Tumeurs oestrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer du sein ou de l'endomètre).
- Hyperplasie endométriale.
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Grossesse connue ou suspectée.
- Allaitement.
- Antécédents d'accident thromboembolique artériel ou accident thromboembolique artériel en évolution (par exemple accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, maladie coronarienne).
- Migraine classique.

- Accidents ou antécédents thromboemboliques veineux documentés (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) ou thrombophlébite en évolution.
- Perte partielle ou totale de la vision secondaire à un accident oculaire d'origine vasculaire.
- Porphyrie.

MISES EN GARDE

Voir l'encadré "**Mises en garde particulières**" en première page.

AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

Les résultats des études HERS et HERS II (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Studies*) et de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*) révèlent que l'utilisation d'une association oestrogène plus progestatif s'accompagne d'un risque accru de maladie coronarienne chez la femme ménopausée[6,9,31]. Selon les données de l'étude WHI, l'utilisation d'un oestrogène seul comme d'une association oestrogène plus progestatif est liée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez la femme ménopausée[30,31].

Les résultats de l'étude WHI

Dans le groupe de traitement "association oestrogène plus progestatif" de l'étude WHI, pour 10 000 années-femme (soit 10 000 femmes traitées sur une période d'un an) il a été constaté :

- 8 cas supplémentaires d'AVC (29 sous THS sous forme d'association *versus* 21 sous placebo).

- 7 cas supplémentaires de maladie coronarienne (37 sous THS sous forme d'association *versus* 30 sous placebo)[31].

Dans le groupe de traitement "oestrogène seul" chez des femmes hystérectomisées de l'étude WHI, pour 10 000 années-femme il a été constaté :

- 12 cas supplémentaires d'AVC (44 sous oestrogène seul *versus* 32 sous placebo).

- L'absence de différence statistiquement significative en terme de fréquence de maladies coronariennes[30].

Résultats des études HERS et HERS II

L'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Stud*y), essai clinique randomisé et contrôlé *versus* placebo de la prévention secondaire de la maladie coronarienne conduit auprès de femmes ménopausées atteintes d'une cardiopathie documentée (n=2 763, âge moyen : 66,7 ans), a mis en évidence l'absence de bénéfice cardiovasculaire associé à un traitement avec 0,625 mg/jour d'un oestrogène conjugué équin (ECE) oral plus 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP). En particulier, sur un suivi moyen de 4,1 ans, le traitement ECE

plus AMP n'a entraîné aucune diminution de la fréquence globale des événements coronariens chez les femmes ménopausées avec atteinte coronarienne confirmée. Les événements coronariens ont été plus nombreux dans le groupe recevant l'hormonothérapie que dans le groupe placebo pendant la première année, mais ce ne fut pas le cas les années suivantes[9].

Parmi les participantes à l'étude HERS originale, 2 321 femmes ont consenti à prendre part à une extension en ouvert de l'étude HERS, connue sous le nom de HERS II. Le suivi moyen au titre de l'étude HERS II a représenté 2,7 années supplémentaires, soit un suivi global d'une durée totale de 6,8 ans au terme duquel l'hormonothérapie n'a pas réduit le risque d'événements cardiovasculaires chez les femmes souffrant de maladie coronarienne[6].

Aucun cas d'AVC ou d'atteinte coronarienne n'a été signalé dans les essais cliniques conduits avec OESCLIM®.

CANCER DU SEIN

Les données épidémiologiques existantes indiquent que l'utilisation par des femmes ménopausées de l'association oestrogène plus progestatif est liée à un risque accru de cancer du sein invasif.

Dans le groupe de traitement "oestrogène plus progestatif" de l'essai WHI, il a été constaté pour 10 000 années-femme :

- 8 cas supplémentaires de cancer du sein invasif (38 sous THS sous forme d'association *versus* 30 sous placebo) [31].

L'étude WHI a également révélé que les cancers du sein invasifs diagnostiqués dans le groupe oestrogène plus progestatif étaient histologiquement comparables à ceux diagnostiqués dans le groupe placebo, toutefois par rapport à ces derniers ils présentaient un diamètre tumoral supérieur (moyenne [SD] : 1,7 cm [1,1] versus 1,5 cm [0,9]; P=0,04) et un stade plus avancé. Le pourcentage de femmes présentant une mammographie anormale (nécessitant un suivi à intervalles rapprochés, anomalie suspecte ou fortement évocatrice d'une tumeur maligne) est apparu significativement plus élevé dans le groupe oestrogène plus progestatif que dans le groupe placebo. Cette différence était détectable dès la première année et a persisté les années suivantes.

Dans le groupe de traitement recevant l'oestrogène seul de l'essai WHI, aucune différence statistiquement significative en termes de taux de cancer du sein invasif chez les femmes hystérectomisées n'a été mis en évidence entre les patientes ayant reçu l'oestrogène conjugué équin et celles ayant reçu le placebo[30].

Il est recommandé de ne pas administrer d'oestrogènes en cas d'antécédents ou d'existence de cancer du sein. La prudence s'impose lors de la prescription d'oestrogènes en présence de facteurs de risque connus associés au développement du cancer du sein, tels que des antécédents familiaux de cancer du sein (premier degré d'hérédité), ou d'une pathologie mammaire à haut risque (anomalies à la mammographie et/ou hyperplasie atypique à la biopsie mammaire). Les autres facteurs de risque identifiés de développement du cancer du sein, tels que nulliparité, obésité,

ménarche précoce, première grossesse à terme tardive et ménopause tardive, doivent également être pris en considération.

Une mammographie sera effectuée avant l'instauration du THS et à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement, à une fréquence adaptée à chaque patiente et laissée à l'appréciation du médecin traitant, notamment en fonction des risques perçus.

Le rapport bénéfice/risque global du traitement hormonal substitutif doit être soigneusement évalué et discuté avec les patientes. Il importe d'évoquer avec la patiente et de mettre en balance la faible augmentation du risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué après 4 ans de THS avec une association oestroprogestative (décrite dans les résultats de l'essai WHI) et les bénéfices connus de ce traitement.

Lors de cet entretien avec la patiente, la technique d'auto-examen des seins sera expliquée par le médecin.

RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

Les données épidémiologiques disponibles montrent que l'utilisation par des femmes ménopausées d'oestrogènes, en association ou non avec des progestatifs, s'accompagne d'un risque accru de survenue d'un accident thromboembolique veineux (ATEV).

Dans le groupe de traitement "oestrogène plus progestatif" de l'essai WHI, pour 10 000 années-femme de THS sous forme d'association, il a été observé 18 cas supplémentaires d'accident thromboembolique veineux, dont 8 cas supplémentaires d'embolie pulmonaire[31].

Dans le groupe de traitement "oestrogène seul" de l'essai WHI, pour 10 000 années-femme d'oestrogénothérapie il a été observé 7 cas supplémentaires d'accident thromboembolique veineux, sans que se dégage toutefois une différence statistiquement significative en ce qui concerne la fréquence de l'embolie pulmonaire[30].

Les facteurs de risque d'ATEV communément reconnus, sont des antécédents personnels et familiaux d'ATEV (la survenue d'un ATEV chez un parent au premier ou au deuxième degré à un âge relativement précoce peut être l'indice d'une prédisposition génétique) et une obésité sévère (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m^2). L'âge et le tabagisme augmentent également le risque d'ATEV.

Le risque d'ATEV peut être amplifié de manière transitoire par une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme important. Afin de prévenir tout risque thromboembolique veineux post-opératoire chez une femme sous THS, les mesures prophylactiques habituelles doivent être strictement appliquées. De même, la présence de varices impose une surveillance étroite. Le médecin doit être attentif aux premières manifestations évoquant une thrombose (thrombophlébite, thrombose rétinienne, embolie cérébrale et embolie

pulmonaire). En cas de survenue ou de suspicion de tels signes, le traitement hormonal sera aussitôt interrompu compte tenu des risques d'invalidité durable ou de mortalité.

Dans la mesure du possible, en cas d'intervention chirurgicale majeure l'oestrogénothérapie sera provisoirement interrompue au moins 4 semaines avant l'intervention en raison de l'augmentation potentielle du risque thromboembolique; il en sera de même en cas d'immobilisation prolongée.

HYPERPLASIE ENDOMETRIALE ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Le THS par oestrogènes seuls augmente le risque d'hyperplasie endométriale chez la femme non hystérectomisée (utérus intact).

L'administration séquentielle concomitante d'un progestatif diminue l'incidence de l'hyperplasie endométriale (voir "administration des progestatifs" à la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Un cas d'hyperplasie endométriale (0,45 %) parmi les 222 patientes du groupe OESCLIM® 50 a été rapporté dans le cadre d'un essai clinique non contrôlé conduit afin d'évaluer la tolérance d'OESCLIM® sur une période de douze mois. L'événement est apparu entre le 271^{e} et le 360^{e} jour de la phase thérapeutique chez une patiente traitée en continu avec OESCLIM® 50. La patiente est sortie de l'étude 343 jours après la visite d'inclusion [Vi], après 329 jours d'exposition aux dispositifs transdermiques.

Chez la femme non hystérectomisée, l'oestrogène doit être prescrit en association avec un progestatif correctement dosé afin de prévenir le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

LITHIASE BILIAIRE

Il a été décrit une multiplication par un facteur de 2 à 4 des cas de lithiase biliaire imposant le recours à la chirurgie chez les femmes ménopausées sous oestrogénothérapie.

HYPERSENSIBILITE CUTANÉE

Les applications locales sont connues pour induire une allergie de contact. En dépit de l'extrême rareté de ce phénomène, les patientes développant une allergie de contact à l'un des constituants du dispositif transdermique doivent être informées de la survenue possible d'une réaction allergique sévère en cas de poursuite de l'exposition à l'agent responsable.

ADÉNOMES HÉPATIQUES BÉNINS

L'usage de contraceptifs oestro-progestatifs oraux a été associé à l'apparition d'adénomes hépatiques bénins. Quoique bénignes et rares, ces tumeurs peuvent se rompre et entraîner le décès par hémorragie intra-abdominale. Bien que des lésions de ce type n'aient jamais encore été

rapportées avec d'autres traitements oestrogèniques ou progestatifs, il convient de les envisager en présence d'une sensation douloureuse abdominale, d'une masse abdominale ou d'un choc hypovolémique chez une patiente sous oestrogénothérapie.

Des cas de carcinome hépatocellulaire ont également été décrits en association avec la prise de contraceptifs oraux à base d'oestrogènes. Le lien de causalité entre ce cancer et ces médicaments reste à déterminer.

DÉMENCE

Les données épidémiologiques existantes suggèrent que l'usage d'oestroprogestatifs chez la femme de 65 ans et plus peut augmenter le risque de développement d'une probable démence.

L'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), étude clinique partielle s'inscrivant dans le projet WHI, a été conçue dans le but de déterminer si un traitement hormonal substitutif (oestrogène plus progestatif ou oestrogène seul) intervenant après la ménopause réduit le risque de démence chez la femme de 65 ans et plus initialement indemne de démence[26,27].

Dans le groupe de traitement "oestrogène plus progestatif" de l'étude WHIMS (n=4532), des femmes non hystérectomisées ont reçu soit un oestrogène conjugué équin (ECE) à la dose journalière de 0,625 mg en association avec 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (AMP), soit un placebo, pendant une durée moyenne de 4,05 ans. Après extrapolation à 10 000 années-femme, les résultats font apparaître :

- 23 cas supplémentaires de probable démence (45 sous THS sous forme d'association *versus* 22 sous placebo)[27].

Dans le groupe de traitement "oestrogène seul" de l'étude WHIMS (n=2947), des femmes hystérectomisées ont reçu soit un ECE à la dose journalière de 0,625 mg, soit un placebo, pendant une durée moyenne de 5,21 ans. Après extrapolation pour 10 000 années-femme, les résultats révèlent :

- 12 cas supplémentaires de probable démence (37 sous oestrogène seul *versus* 25 sous placebo), différence qui n'atteint toutefois pas le seuil de signification statistique[26].

Après regroupement des données des deux groupes de traitements "oestrogène plus progestatif" et "oestrogène seul" de l'étude WHIMS, conformément au protocole original de cette étude, il a été constaté pour 10 000 années-femme :

- 18 cas supplémentaires de probable démence (41 sous oestroprogestatif ou oestrogène seul *versus* 23 sous placebo)[26].

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

- Avant de débuter un traitement avec OESCLIM®, il est indispensable de pratiquer un examen clinique complet, avec notamment mesure de la pression artérielle. Un examen gynécologique complet (seins, organes pelviens et frottis cervical selon la méthode de Papanicolaou) doit impérativement être effectué. Si nécessaire, il comportera une biopsie de l'endomètre. Les examens de base doivent inclure une mammographie, la détermination de la glycémie, du calcium, de la triglycéridémie et de la cholestérolémie ainsi que les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.

- Le premier examen de suivi doit avoir lieu 3 à 6 mois après l'instauration du traitement, les examens suivants devant être programmés au minimum une fois par an. Pendant toute la durée du traitement, des examens réguliers seront effectués, dont la nature et la fréquence seront adaptées à chaque patiente par le médecin traitant. **Il importe d'inciter les patientes à pratiquer fréquemment l'auto-examen des seins.**

- Des saignements vaginaux anormaux, de par leur prolongation, leur irrégularité ou leur abondance, survenant en cours de traitement, doivent inciter des mesures diagnostiques telles que hystéroscopie, biopsie de l'endomètre ou curetage, afin d'éliminer l'éventualité d'une pathologie maligne de l'utérus. Il convient alors de réévaluer le traitement.

- La taille d'un léiomyome utérin préexistant est susceptible d'augmenter en cours d'œstrogénothérapie. Toute augmentation de volume, douleur ou sensibilité douloureuse d'un léiomyome utérin impose l'interruption du traitement et un examen approprié.

- L'oestrogènothérapie peut être responsable de la réapparition ou de l'aggravation des symptômes et signes cliniques associés à un diagnostic antérieur d'endométriose.

- La prudence s'impose en présence d'antécédents d'atteinte hépatique et/ou biliaire. La survenue d'un ictère cholestatique au cours du traitement exige son arrêt et les explorations appropriées.

- L'arrêt du traitement est indispensable en cas d'apparition de troubles visuels, de migraine classique, d'aphasie transitoire, de paralysie ou de perte de conscience.

- Dans la mesure du possible, l'oestrogénothérapie doit être interrompue au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale majeure susceptible d'être associée à un risque thromboembolique accru, ou pendant les périodes d'immobilisation prolongée.

- Les femmes sous traitement hormonal substitutif (THS) présentent parfois une élévation de la pression artérielle. La pression artérielle sera surveillée pendant toute la durée du THS. Une augmentation de la pression artérielle chez des patientes préalablement normotendues ou hypertendues doit être analysée et peut conduire à l'arrêt du THS.

- Les oestrogènes peuvent provoquer une rétention hydrique. Une prudence particulière s'impose en cas d'insuffisance cardiaque ou rénale, d'épilepsie ou d'asthme. Une augmentation des crises d'épilepsie entraîne impérativement l'arrêt du traitement. Le diagnostic ou la suspicion, au cours du THS, d'une aggravation de la maladie sous-jacente dans les pathologies citées précédemment doit amener à réévaluer, au cas par cas, le rapport risque/bénéfice du traitement.

- L'usage prolongé des oestrogènes influant sur le métabolisme du calcium et du phosphore, les oestrogènes seront utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de maladies métaboliques et d'ostéopathies malignes associées à une hypercalcémie, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale.

- Il a été observé une altération de la tolérance au glucose et du métabolisme lipidique chez un pourcentage significatif de patientes en phases pré- et post-ménopausiques. Les patientes diabétiques ou prédisposées au diabète devront donc être étroitement surveillées afin de déceler toute modification du métabolisme glucidique ou lipidique, en particulier de la triglycéridémie.

- Les femmes à risque d'hyperlipidémie familiale nécessitent une surveillance particulière. En outre, il est recommandé de prendre des mesures hypolipémiantes avant l'instauration du THS.

- Les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique doivent être pratiqués régulièrement chez les sujets suspectés d'insuffisance hépatique. Pour de plus amples informations sur les tests d'exploration des fonctions endocrine et hépatique, voir la section **Examens biologiques**.

Interactions médicamenteuses

Les oestrogènes sont susceptibles de diminuer l'efficacité des anticoagulants, des antidiabétiques et des antihypertenseurs.

Les médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques (barbituriques, hydantoïnes, carbamazépine, méprobamate, phénylbutazone ou rifampicine) peuvent interférer avec l'activité des oestrogènes oraux. Le degré d'interférence avec le 17β-oestradiol administré par voie transdermique est inconnu. Étant donné que la voie transdermique évite l'effet de premier passage hépatique, il se peut que les oestrogènes appliqués selon cette voie soient moins sensibles aux inducteurs enzymatiques que les oestrogènes oraux.

Les études pharmacocinétiques cliniques ont révélé l'absence d'effets conséquents des antibiotiques (à l'exception de la rifampicine) sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes de synthèse.

Certaines préparations à base de plantes (comme le millepertuis) en vente libre (OTC) peuvent influencer le métabolisme des oestroprogestatifs, et par conséquent leur efficacité et leur tolérance.

En cas de prise concomitante d'autres produits, à base notamment de plantes médicinales ou dits "naturels", en vente libre (OTC) dans les rayons de parapharmacie, la patiente doit en informer le médecin et les autres professionnels de santé.

Examens de laboratoire

Les produits à base d'oestrogènes peuvent influer sur les résultats de certains tests d'exploration des fonctions endocrine et hépatique :

- allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline (PTT) ; augmentation des concentrations et de l'activité du fibrinogène ; augmentation des facteurs de la coagulation VII, VIII, IX et X ; augmentation de l'agrégation plaquettaire induite par la noradrénaline ; diminution du taux d'antithrombine III ;
- augmentation de la thyroglobuline (TBG pour *thyroxine-binding globulin*) entraînant une élévation de la concentration totale de thyroxine (T_4) circulante, mesurée par chromatographie sur colonne ou par dosage radio-immunologique ; diminution de la capture de la T_3 libre sur résine, reflétant l'élévation de la TBG ; concentration de T_4 libre inchangée ;
- possibilité d'élévation des concentrations sériques d'autres protéines fixatrices comme la transcortine (CBG pour *corticosteroid binding globulin*) et la globuline fixant les stéroïdes sexuels (SHBG pour *sex-hormone binding globulin*), entraînant une augmentation respective des corticostéroïdes et des hormones sexuelles dans la circulation ; concentrations d'hormones libres ou biologiquement actives inchangées ;
- diminution de la tolérance au glucose ;
- diminution de la concentration sérique d'acide folique ;
- augmentation de la triglycéridémie et de la phopholipidémie.

Les essais cliniques du 17β-oestradiol par voie transdermique, ont mis en évidence l'absence d'effets sur le fibrinogène, l'antithrombine III, la TBG, la transcortine (CBG) et la SHBG, ainsi qu'une diminution de la triglycéridémie[2].

Les résultats des examens biologiques mentionnés ci-dessus ne peuvent être considérés comme fiables que s'ils sont pratiqués 2 à 4 semaines après l'interruption de l'hormonothérapie. Lors de la transmission des prélèvements au laboratoire, le biologiste doit être averti que la patiente est sous oestrogénothérapie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Voir la section "Mises en garde et précautions particulières d'emploi" pour ce qui concerne l'induction potentielle de tumeurs malignes et les effets indésirables comparables à ceux des contraceptifs oraux.

L'effet indésirable d'OESCLIM® le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques est la réaction au site d'application. Neuf patientes (28,1 %) dans l'étude N°1, 85 (38,3 %) dans l'étude N°2 et 37 patientes (25,9 %) dans l'étude N°3 ont présenté au moins une réaction cutanée locale. Dans les trois essais cliniques, 4,2 % de l'ensemble des applications ont induit des réactions cutanées locales à type de rougeur (érythème), prurit, taches, sensation de brûlure et oedème. Sur un total de 22 239 applications effectuées dans le cadre des trois études, 1 017 (4,6 %) dispositifs transdermiques se sont détachés. Au deuxième rang des effets indésirables les plus fréquents figurent les symptômes d'intolérance spécifique à l'oestrogénothérapie, rapportés par un total de 193 patientes (46,8 %) ayant reçu OESCLIM® dans les trois essais cliniques : 119 (30 %) ont présenté des signes d'hyperoestrogénie, en particulier une mastodynie (38,8 % à 53,8 % des cas d'hyperoestrogénie), 116 (38,5 %) patientes non hystérectomisées ont présenté des métrorragies et des saignements vaginaux légers (« spottings »).

Les effets indésirables ci-après ont été rapportés lors de l'utilisation d'oestroprogestatifs :

Appareil gastro-intestinal

Nausées, vomissements, gêne abdominale (crampes, douleur, pesanteur), météorisme, affections biliaires, troubles hépatiques asymptomatiques, ictère cholestatique.

Appareil génito-urinaire

Saignements intermenstruels, saignement vaginal léger (« spottings »); modification du flux menstruel, dysménorrhée; démangeaisons/pertes vaginales, dyspareunie, dysurie, hyperplasie endométriale, syndrome de type prémenstruel ; réactivation d'une endométriose ; cystite ; modifications de l'érosion cervicale et de la quantité de glaire cervicale sécrétée.

Peau

Chloasma (ou melasma), pouvant persister à l'arrêt du traitement ; dermatite allergique de contact ; pigmentation post-inflammatoire réversible ; prurit généralisé et exanthème ; pigmentation de la peau ; érythème noueux ; érythème polymorphe ; éruptions cutanées hémorragiques ; alopécie ; hirsutisme ; acné ; rarement : réactions anaphylactoïdes (certaines patientes avaient des antécédents d'allergie ou de troubles allergiques).

Système endocrine

Tension mammaire; hyperglycémie; diminution de la tolérance au glucose ; rétention sodée.

Système cardiovasculaire / Hématologie

Palpitations ; cas isolés de thrombophlébite, accidents thromboemboliques ; hypertension artérielle **(voir "Mises en garde et précautions particulières d'emploi")**. Thrombose coronaire ; perturbation des tests de la coagulation **(voir "Précautions particulières d'emploi, Examens biologiques)**.

Système nerveux central

Aggravation des crises de migraine ; céphalées ; dépression ; nervosité ; étourdissements ; fatigue ; irritabilité ; lésions neuro-oculaires (p. ex. Thrombose rétinienne, névrite ophtalmique).

Oeil

Troubles visuels ; accentuation du rayon de courbure de la cornée ; intolérance aux lentilles de contact ; lésions neuro-oculaires (**voir Système nerveux central ci-dessus)**.

Effets divers

Altération de l'appétit ; variations du poids corporel ; oedème ; névrite ; modification de la libido ; possibilité de douleurs musculosquelettiques, notamment des membres inférieurs et non liées à la maladie thromboembolique (généralement transitoires, d'une durée de 3 à 6 semaines).

En cas de persistance de symptômes indésirables, le traitement hormonal substitutif devra être reconsidéré.

SYMPTÔMES ET PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE

Symptômes

Les nombreux cas rapportés d'ingestion de fortes doses de produits et de contraceptifs oraux à base d'oestrogènes par de jeunes enfants n'ont révélé aucun effet nocif grave. Un surdosage d'oestrogènes peut provoquer des nausées, une sensation de tension mammaire, une rétention hydrique, du météorisme ou des saignements vaginaux chez la femme.

Prise en charge

Compte tenu du mode d'administration (voie transdermique), le retrait du dispositif transdermique entraîne une diminution rapide des concentrations plasmatiques de 17β-oestradiol. Traitement symptomatique si nécessaire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Appliquer OESCLIM® deux fois par semaine de la manière suivante : appliquer un premier dispositif transdermique et le maintenir en place pendant 3 jours, puis appliquer un deuxième dispositif à maintenir en place quatre jours.

Le traitement débute généralement par OESCLIM® 25, 37,5 ou 50. Le choix de la dose initiale d'oestradiol est fonction du type et de la sévérité de la symptomatologie. En fonction de la réponse clinique, la posologie doit être adaptée aux besoins individuels. Augmenter la dose en cas de persistance des symptômes de déficit oestrogénique. Diminuer la dose en cas d'apparition d'une sensation de tension mammaire et/ou de métrorragies.

On peut adopter l'un ou l'autre des deux schémas thérapeutiques suivants pour l'administration d'OESCLIM® :

Discontinu (de façon cyclique): pendant 24 à 28 jours, suivis d'un intervalle libre de tout traitement de deux à sept jours ;

Continu (non cyclique) : sans aucune période d'arrêt du traitement.

Un traitement continu peut être indiqué chez les femmes hystérectomisées ou en cas de manifestation sévère des signes et symptômes de déficit oestrogénique au cours de l'intervalle libre d'un traitement cyclique.

Chez les femmes non hystérectomisées, il est indispensable d'y adjoindre un traitement séquentiel avec un progestatif à une posologie adaptée pour prévenir le développement d'une hyperplasie endométriale et pour déclencher la transformation sécrétoire de l'endomètre. Le progestatif peut être administré selon l'un des deux schémas suivants :

- Si OESCLIM® est administré selon un schéma cyclique, le progestatif sera administré pendant au moins les 12 derniers jours du traitement avec l'oestradiol ; ainsi, aucune hormone n'est administrée pendant l'intervalle sans traitement de chaque cycle.

- Si OESCLIM® est administré selon un schéma continu, il est recommandé de prendre le progestatif pendant au moins 12 jours consécutifs chaque mois.

Dans les deux cas, des métrorragies peuvent apparaître après l'arrêt du traitement progestatif. Chez ce type de patientes, tout saignement inattendu ou anormal impose une démarche diagnostique rapide.

Oestrogène et progestatif doivent être prescrits à la dose efficace minimale.

Mode d'administration

Retirer le dispositif transdermique OESCLIM® du sachet juste avant son utilisation. Une fois le feuillet de protection détaché, OESCLIM® doit aussitôt être appliqué sur la fesse, le torse (fosse iliaque, abdomen) ou la partie supérieure du bras ou de la cuisse, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires.

La peau doit être sèche, exempte de toute irritation et non traitée avec des produits huileux ou gras.

Ne pas appliquer OESCLIM® sur l'abdomen en cas d'adaptation récente de la dose d'OESCLIM® alors que le dispositif était appliqué sur d'autres parties du corps, ceci pourrait modifier la quantité d'hormone délivrée.

OESCLIM® ne doit pas être appliqué sur les seins. Lorsqu'un patch est retiré, le patch suivant ne doit pas être appliqué au même endroit.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique OESCLIM®. Dans l'éventualité rare d'un décollement du dispositif (transpiration excessive, frottement anormal d'un vêtement), il est recommandé de remettre en place ce même dispositif sur la peau sèche. Si cela s'avère impossible, utiliser un nouveau dispositif transdermique qui sera retiré à la date initialement prévue pour le dispositif qu'il remplace. Reprendre ensuite le rythme de renouvellement du dispositif conformément au schéma thérapeutique initial.

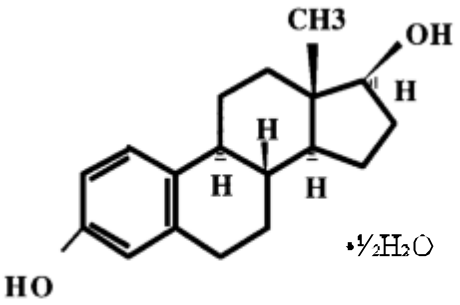
DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Principe actif :

Dénomination commune : Oestradiol hémihydraté (DCI)

Dénomination chimique : (17β)-estra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol hémihydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{18}H_{24}O_2$, $½H_2O$

Masse moléculaire : 281,4

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche ou cristaux incolores

Point de fusion : 175°C à 180°C

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, faiblement soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther et le chlorure de méthylène.

Produit pharmaceutique

Description : Dispositif transdermique de forme rectangulaire (11, 16,5, 22, 33 ou 44 cm^2), à bords arrondis, constitué d'une matrice adhésive transparente enduite sur un support de mousse beige. La face adhésive est recouverte d'un film protecteur amovible transparent.

Composition : Copolymère d'éthylène/acétate de vinyle (EVA), dipropylène glycol, octyldodécanol, éthylcellulose.

Stabilité et conditions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15°-25°C). Éviter de congeler. Ne pas conserver hors du sachet. Appliquer immédiatement après le retrait du sachet de protection. Tenir hors de la portée des enfants avant et après usage. Après avoir enlevé le patch, le plier en deux avec le côté adhésif vers l'intérieur avant de le jeter.

FORMES ET PRÉSENTATIONS

OESCLIM® 25 : Chaque dispositif transdermique de forme rectangulaire (11 cm^2) contient 5 mg d'oestradiol sous forme d'oestradiol hémihydraté. Un dispositif transdermique délivre 25 microgrammes d'oestradiol par 24 heures. Boîte de 8 dispositifs transdermiques.

OESCLIM® 37,5 : Chaque dispositif transdermique de forme rectangulaire (16,5 cm^2) contient 7,5 mg d'oestradiol sous forme d'oestradiol hémihydraté. Un dispositif transdermique délivre 37,5 microgrammes d'oestradiol par 24 heures. Boîte de 8 dispositifs transdermiques.

OESCLIM® 50 : Chaque dispositif transdermique de forme rectangulaire (22 cm^2) contient 10 mg d'oestradiol sous forme d'oestradiol hémihydraté. Un dispositif transdermique délivre 50 microgrammes d'oestradiol par 24 heures. Boîte de 8 dispositifs transdermiques.

OESCLIM® 75 : Chaque dispositif transdermique de forme rectangulaire (33 cm^2) contient 15 mg d'oestradiol sous forme d'oestradiol hémihydraté. Un dispositif transdermique délivre 75 microgrammes d'oestradiol par 24 heures. Boîte de 8 dispositifs transdermiques.

OESCLIM® 100 : Chaque dispositif transdermique de forme rectangulaire (44 cm^2) contient 20 mg d'oestradiol sous forme d'oestradiol hémihydraté. Un dispositif transdermique délivre 100 microgrammes d'oestradiol par 24 heures. Boîte de 8 dispositifs transdermiques.

PHARMACOLOGIE

Les oestrogènes (naturels, leurs dérivés ou les oestrogènes de synthèse) sont la base du traitement hormonal substitutif (THS) post-ménopausique. Mashchak *et al*.[16] ont comparé les effets métaboliques de différents oestrogènes oraux et ont conclu que l'oestradiol, hormone naturelle, est l'oestrogène qui induit le moins de troubles métaboliques.

Il a été clairement établi que l'oestradiol administré par voie transdermique est métabolisé dans une moindre proportion qu'après administration orale. La voie transdermique, en évitant l'effet de premier passage hépatique, permet de réduire considérablement la quantité d'oestradiol administrée. Un traitement avec un dispositif transdermique qui libère quotidiennement 100 µg d'oestradiol entraîne des concentrations sériques moyennes d'oestradiol comparables à celles obtenues avec 2 mg/jour d'oestradiol micronisé par voie orale. En outre, l'administration orale d'oestradiol induit des concentrations sériques d'estrone, de glucuronide et de sulfate d'estrone respectivement 3, 13 et 4 fois plus élevées qu'après application transdermique. Ainsi, après administration transdermique d'oestradiol, le rapport oestradiol/estrone dans le sérum est proche de 1, soit la valeur normale avant la ménopause (lors d'administration orale d'oestradiol, ce rapport est de l'ordre de 0,2) [21].

De même, les concentrations sériques des glucuronides et des sulfates d'oestradiol, ainsi que des glucuronides et sulfates d'estriol, sont respectivement 11, 5, 7 et 10 fois supérieures après traitement oral à celles observées après traitement par voie transdermique[25].

Par rapport à la voie orale, l'administration transdermique d'oestradiol induit des doses d'oestradiol et de métabolites d'oestradiol qui sont plus proches du niveau physiologique.

La différence significative de métabolisme de l'oestradiol entre les voies orale et transdermique est également manifeste si l'on considère les résultats de l'élimination urinaire. Les concentrations d'oestradiol et d'estrone sous forme conjuguée dans l'urine sont de fait respectivement de 56 µg/g et 183 µg/g de créatinine après 3 jours de traitement avec 2 mg/jour d'oestradiol per os. Après application pendant 3 jours d'un dispositif qui libère 100 µg/jour, l'oestradiol et l'estrone urinaires sous forme conjuguée n'excèdent pas, respectivement, 4,2 µg/g et 11,3 µg/g de créatinine[4].

On retrouve une situation comparable dans les études de distribution de l'oestradiol. Dans la circulation générale, les oestrogènes sont liés à l'albumine, à la SHBG (globuline fixant les stéroïdes sexuels), à la CBG (transcortine) et aux α1-glycoprotéines (α1GP). Il a été établi que trois mois de traitement avec 0,1 mg/jour d'oestradiol par voie transdermique ne modifie pas de manière significative la liaison de l'oestradiol ou de l'estrone aux protéines de transport plasmatiques[10].

De plus, la voie transdermique prévient les effets métaboliques indésirables de l'administration orale tels qu'une augmentation de l'angiotensinogène ou une diminution de l'antithrombine III[10,11].

TOXICOLOGIE

L'excès d'oestradiol est l'un des facteurs prédisposant au développement de certaines tumeurs, principalement de l'utérus, des glandes mammaires et de l'hypophyse. Ces effets ont été étudiés après administration prolongée chez les rongeurs. Chez le chien et les primates, la durée d'exposition est insuffisante pour mettre en évidence ce type d'activité. Toutefois, une hyperplasie de l'endomètre et des glandes mammaires ainsi qu'une intensification de l'activité sécrétoire de l'hypophyse suggèrent la manifestation d'effets au niveau de ces sites chez ces espèces.

Chez le hamster, des effets inducteurs de tumeur d'origine mésenchymateuse ont été observés au niveau des reins. Il ne se manifeste aucun effet de ce type chez le rat, la souris et l'homme. Des hépatocarcinomes (cancers primitifs du foie) ont été décrits chez des rats après 9 et 12 mois de traitement avec des oestrogènes de synthèse comme l'éthinyloestradiol et le mestranol. De tels effets n'ont pas été rapportés avec le 17β-oestradiol. En outre, l'oestradiol par voie transdermique ne subit pas d'effet de premier passage hépatique, ce qui évite tout effet métabolique délétère.

L'oestradiol est dénué de tout pouvoir mutagène et/ou clastogène. Des effets aneuploïdes ont été observés *in vitro*.

La carcinogénicité (utérus, glandes mammaires et hypophyse) de l'oestradiol a été clairement établie chez l'animal. L'association d'un progestatif à l'oestradiol réduit les effets pronéoplasiques qu'exerce ce dernier sur l'endomètre.

Aucun lien n'a été établi entre le risque de tumeurs hypophysaires et l'estrogénothérapie chez la femme ménopausée. L'oestradiol est contre-indiqué chez les femmes présentant des tumeurs du sein ou de l'hypophyse.

Le dispositif transdermique OESCLIM® a été testé chez le lapin et le cobaye afin d'en évaluer le pouvoir irritant et sensibilisant. Trois études ont été conduites en duplicata, deux études en administration aiguë et deux études en administration sub-aiguë évaluant la tolérabilité locale chez le lapin, ainsi que deux études de sensibilisation chez le cobaye. Le dispositif transdermique s'est avéré n'être que légèrement irritant, étant en outre totalement dénué de pouvoir sensibilisant.

NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

OESCLIM®

Oestradiol, Dispositif transdermique

Veuillez lire attentivement cette NOTICE avant d'utiliser OESCLIM® (dispositif transdermique à l'oestradiol). Conservez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire, notamment lors du renouvellement de votre ordonnance. Elle contient des informations importantes sur les oestrogènes et les progestatifs, le mode d'emploi d'OESCLIM® et les précautions que vous devez prendre quand vous l'utilisez. Cette notice ne remplace pas l'avis et les conseils d'un professionnel de la santé relatif à votre état de santé ou le traitement qui vous a été prescrit. Si vous avez d'autres questions, ou si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Mises en garde spéciales et précautions particulières

L'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a analysé les bénéfices et les risques pour la santé d'une association thérapeutique "o*estrogène plus progestatif*" et d'un *oestrogène seul*, par voie orale, chez la femme ménopausée.

Il a été mis en évidence dans le groupe de traitement de l'essai WHI recevant "o*estrogène plus progestatif*" l'existence d'un risque accru d'*infarctus du myocarde* (crise cardiaque), d'*accident vasculaire cérébral* (attaque cérébrale), de *cancer du sein invasif*, d'*embolie pulmonaire* (présence de caillots de sang dans les poumons) et de *thrombose veineuse profonde* (présence de caillots de sang dans les veines de gros calibre) chez les femmes ménopausées ayant reçu une association d'oestrogènes conjugués équins (médicament à base d'oestrogènes) et d'acétate de médroxyprogestérone (progestatif).

Il a été observé dans le groupe de traitement de l'essai WHI recevant l'*oestrogène seul* un risque accru d'*accident vasculaire cérébral (AVC)* et de *thrombose veineuse profonde* chez les femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) traitées avec des oestrogènes conjugués équins.

En conséquence, vous devez accorder une attention toute particulière aux points suivants :

- Le risque de développer un cancer du sein invasif, un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde est augmenté chez les femmes utilisant un traitement oestroprogestatif.
- Le risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde est augmenté chez les femmes traitées avec un oestrogène seul.
- Les oestrogènes, en association ou non avec des progestatifs, ne doivent pas être utilisés pour prévenir les maladies cardiovasculaires ou les accidents vasculaires cérébraux.
- Les oestrogènes, en association ou non avec des progestatifs, doivent être utilisés à la dose efficace minimale et pendant la durée la plus brève possible. Des examens médicaux périodiques sont nécessaires en cours de traitement.

INTRODUCTION : Qu'est-ce que OESCLIM® ?

OESCLIM®
25, 37.5, 50, 75 ou 100 microgrammes/24 heures
Dispositif transdermique (patch)

OESCLIM® est un dispositif transdermique contenant un oestrogène naturel, l'oestradiol.
Votre médecin vous a prescrit OESCLIM® après un examen attentif de vos besoins médicaux. Utilisez ce médicament en vous conformant strictement aux instructions de votre médecin et ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. OESCLIM® ne doit être utilisé que sous surveillance médicale. Un examen médical périodique est indispensable, au minimum une fois par an, afin d'identifier les effets secondaires que peut entraîner ce médicament. La première visite de suivi doit avoir lieu dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement. Cette visite pourra comprendre la mesure de votre tension artérielle, un examen de vos seins, un frottis vaginal et un examen gynécologique. Votre médecin vous prescrira une mammographie avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers qu'il vous indiquera. Il vous demandera aussi de procéder vous-même, régulièrement, à un examen de vos seins afin de détecter l'apparition éventuelle d'une grosseur. Votre médecin pourra également être amené à vous prescrire des examens sanguins.

Votre médecin vous décrira en détail les risques et bénéfices liés au traitement hormonal substitutif (THS). Vous serez régulièrement amenée à reconsidérer, avec votre médecin, la nécessité de la poursuite du THS.

INDICATIONS : OESCLIM® a reçu une autorisation de mise sur le marché pour son utilisation dans les situations suivantes:

OESCLIM® vous est prescrit pour soulager les symptômes dus à un déficit en oestrogènes qui se manifeste pendant ou après la ménopause naturelle ou d'origine chirurgicale (voir explications ci-après).

Les oestrogènes

1. Les oestrogènes sont préconisés pour atténuer les symptômes modérés ou sévères associés à la ménopause. Dans des conditions normales l'organisme de la femme sécrète deux types d'hormones, essentiellement dans les ovaires, les oestrogènes et les progestatifs. Entre 45 et 55 ans, les ovaires arrêtent progressivement de produire des oestrogènes. Ceci a deux conséquences : une baisse des concentrations d'oestrogènes dans l'ensemble de l'organisme et l'installation de la ménopause naturelle (arrêt de la menstruation). Si les deux ovaires sont retirés chirurgicalement avant la survenue de la ménopause naturelle, la brusque diminution des concentrations d'oestrogènes provoque une "ménopause chirurgicale".

   La ménopause n'est pas une maladie, c'est un événement normal et naturel dans la vie de la femme et chaque femme appréhende différemment la ménopause et ses symptômes et certaines d'entre elles peuvent n'en ressentir aucun. D'autres peuvent au contraire éprouver

des symptômes très gênants, voire pénibles, comme une sensation de chaleur envahissant le visage, le cou et la poitrine ou des épisodes de chaleur et de sueurs aussi soudains qu'intenses (les "bouffées de chaleur"). Les médicaments à base d'oestrogènes peuvent aider l'organisme à s'adapter à ces faibles concentrations naturelles d'oestrogènes et à atténuer tous ces symptômes.

2. Les oestrogènes sont utilisés pour traiter l'atrophie de la vulve et du vagin. Certaines femmes peuvent, à la ménopause, développer une atrophie vulvaire ou vaginale qui se manifeste par un prurit (démangeaison), une sensation de brûlure ou une sécheresse dans le vagin ou au pourtour de celui-ci, une difficulté à uriner ou une sensation de brûlure à la miction (acte d'uriner). Un traitement à base d'oestrogènes peut améliorer ces troubles.

Les progestatifs

Les progestatifs utilisés dans le cadre du traitement hormonal substitutif sont très voisins de la progestérone, hormone sexuelle féminine naturelle. Dans les années où la femme est susceptible de procréer, la progestérone est responsable de la régulation du cycle menstruel. L'oestradiol délivré par OESCLIM® non seulement traite les symptômes associés à la ménopause, mais de même que les oestrogènes endogènes (produits par votre propre organisme), il peut en outre favoriser la croissance de la muqueuse qui tapisse l'utérus, l'endomètre. Au cours de la ménopause, puis après celle-ci, chez la femme ayant conservé un utérus intact (n'ayant pas subi d'hystérectomie) cette stimulation de la croissance de l'endomètre peut entraîner des saignements anormaux. Dans certains cas, elle peut même déboucher sur une affection de l'utérus : l'hyperplasie endométriale (développement exagéré de la muqueuse utérine, pouvant même déborder de l'utérus). L'hyperplasie endométriale accroît le risque de développement d'un cancer de l'endomètre (cancer affectant la muqueuse utérine).

Le développement de ces affections utérines générées par les oestrogènes peut être limité par la prise régulière d'un progestatif, plusieurs jours par mois en association avec votre traitement substitutif avec OESCLIM®. Chaque cycle de traitement progestatif comporte une période de saignement qui permet une desquamation régulière de la muqueuse utérine, vous protégeant ainsi de l'hyperplasie endométriale.

Si vous avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus), tout risque d'hyperplasie endométriale est écarté et l'administration cyclique d'un progestatif est donc inutile.

LIMITATIONS D'EMPLOI : DANS QUELS CAS NE DOIT-ON PAS PRENDRE OESCLIM® ? :

Les oestrogènes pouvant aggraver certaines situations ou maladies, il est recommandé de ne pas les utiliser ou de les utiliser avec prudence dans les cas suivants :

Les oestrogènes ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse : Une grossesse étant toujours possible au début de la ménopause tant que vous avez des saignements menstruels (règles) spontanés. Si vous êtes dans cette situation vous devez envisager une méthode contraceptive non hormonale et demander conseil à votre médecin. Si vous prenez un oestrogène

pendant la grossesse, il existe un risque relativement faible de malformations congénitales pour votre enfant à naître.

Les oestrogènes ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement au sein.

Avant d'utiliser OESCLIM®, vous devez signaler toute maladie ancienne ou actuelle, en particulier celles indiquées ci-après ; en effet OESCLIM® ne doit pas être utilisé si vous présentez l'une des pathologies suivantes :

- réaction allergique ou inattendue à l'un quelconque des constituants d'OESCLIM® (voir la section intitulée "Données pharmaceutiques")
- pathologie hépatique (maladie du foie) en évolution
- antécédents personnels de cancer du sein ou de l'endomètre (cancer de la muqueuse utérine)
- saignement vaginal non diagnostiqué ou inattendu
- grossesse confirmée ou suspectée
- accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou maladie coronarienne
- migraines
- accident thromboembolique veineux passé ou actuel (caillots de sang dans les veines de gros calibre ou dans les poumons) ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- perte partielle ou totale de la vision due à une maladie vasculaire affectant les yeux
- porphyrie (maladie héréditaire affectant la synthèse d'un pigment du sang)
- hyperplasie endométriale (prolifération anormale de la muqueuse utérine)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

Cancer du sein

Dans le groupe de traitement de l'essai WHI recevant "oestrogène plus progestatif", sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an (10 000 années-femme), il a été constaté :

• 8 cas supplémentaires de cancer du sein invasif.

Dans le groupe de traitement de l'essai WHI recevant "œstrogène seul", sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an (10 000 années-femme), il a été constaté :

• l'absence de différences significatives en ce qui concerne la fréquence du cancer du sein invasif.

Les oestrogènes ne doivent pas être utilisés par les femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein. De plus, les femmes ayant des antécédents de cancer du sein dans leur famille ou celles dans les seins desquelles ont été décelées des grosseurs ou qui ont subi une ou des biopsies du sein ou dont la mammographie (examen radiologique des seins) a révélé des anomalies doivent consulter leur médecin avant de débuter un traitement hormonal substitutif.

Une mammographie doit impérativement être pratiquée avant de débuter un traitement hormonal, puis à intervalles réguliers en cours de traitement, conformément aux instructions du médecin.

Pour toutes les femmes, un examen périodique des seins sera effectué par le médecin, complété par un auto-examen des seins réalisé régulièrement par la patiente. La technique d'auto-examen des seins vous sera expliquée par votre médecin.

Hyperplasie de l'endomètre et cancer de l'utérus

L'utilisation d'un oestrogène seul par des femmes ménopausées ayant conservé leur utérus intact augmente le risque de développement d'une hyperplasie endométriale (prolifération anormale de la muqueuse utérine), laquelle augmente à son tour le risque de cancer de l'endomètre (cancer de la muqueuse utérine). Si vous n'avez pas subi d'hystérectomie et avez donc conservé votre utérus, vous devez prendre régulièrement plusieurs jours par mois un progestatif (un autre médicament hormonal) afin de réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre.

Votre médecin vous expliquera ce qu'est un traitement progestatif et quels sont les différents facteurs de risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. Vous devez également lui signaler tout saignement vaginal inattendu ou anormal.

Si vous avez subi une hystérectomie et n'avez donc plus d'utérus, vous n'encourez aucun risque de développer une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre. Un traitement progestatif est donc inutile dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif.

Maladie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral (AVC)

Dans le bras "oestrogène plus progestatif" de l'étude WHI, sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, il a été constaté :

- 8 cas supplémentaires d'accident vasculaire cérébral
- 7 cas supplémentaires de maladie coronarienne.

Dans le bras "oestrogène seul" de l'étude WHI, sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, il a été constaté :

- 12 cas supplémentaires d'accident vasculaire cérébral
- l'absence de différences significatives en ce qui concerne la fréquence des maladies coronariennes.

Troubles de la coagulation sanguine

Dans le bras "oestrogène plus progestatif" de l'étude WHI, sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, il a été constaté :

- 18 cas supplémentaires de formation de caillots sanguins dans les poumons et/ou dans les veines de gros calibre.

Dans le bras "oestrogène seul" de l'étude WHI, sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, il a été constaté :

- 7 cas supplémentaires de formation de caillots sanguins dans les poumons et/ou dans les veines de gros calibre

Le risque de formation de caillots s'accroît également avec l'âge; de même, il est augmenté si vous-même ou un membre de votre famille avez déjà fait des caillots sanguins, si vous fumez ou si vous présentez une surcharge pondérale importante. En outre, le risque de formation de caillots est temporairement majoré en cas d'immobilisation prolongée ou d'intervention chirurgicale importante. Votre médecin vous expliquera en détail quels sont les facteurs de risque de formation de caillots, ceux-ci pouvant être fatals à terme ou entraîner une invalidité très importante.

Lithiase biliaire (formation de calculs dans la vésicule biliaire)

L'utilisation d'oestrogènes par des femmes ménopausées a été associée à un risque accru de lithiase biliaire nécessitant une intervention chirurgicale.

Démence

L'étude WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*) est un essai clinique partiel s'inscrivant dans le projet WHI et portant sur des femmes de 65 ans et plus.

Dans le bras "oestrogène plus progestatif" de l'étude WHIMS, sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, il a été constaté :

- 23 cas supplémentaires de démence probable (perte de la mémoire et amoindrissement des fonctions intellectuelles).

Dans le groupe de traitement de l'étude WHIMS recevant l'"oestrogène seul" constitué de femmes hystérectomisées, sur 10 000 femmes traitées sur une période d'un an, il a été constaté :

- l'absence de différences significatives en ce qui concerne la fréquence de la démence probable.

Tumeurs hépatiques bénignes

Des tumeurs bénignes du foie ont été associées à l'utilisation de contraceptifs oestroprogestatifs oraux. Bien que bénignes et rares, ces tumeurs peuvent se rompre et provoquer une hémorragie

abdominale interne entraînant le décès. Des lésions de ce type n'ont jamais encore été rapportées avec d'autres préparations d'oestrogènes ou de progestatifs, mais il convient de les envisager en présence d'une douleur et d'une tension abdominales, d'une masse abdominale ou d'un choc hypovolémique (diminution anormale du volume du sang circulant dans les vaisseaux) chez une patiente traitée avec un oestrogène. Des cas de carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) ont également été décrits chez des femmes prenant des contraceptifs oraux à base d'oestrogènes.

Avant d'utiliser Oesclim®, vous devez impérativement signaler à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- prenez actuellement des médicaments en vente libre (sans ordonnance), y compris des produits à base de plantes médicinales (millepertuis par exemple)
- avez des antécédents d'allergie ou d'intolérance à des médicaments ou à toute autre substance
- avez des antécédents personnels de maladie du sein (notamment, des grosseurs) et/ou avez subi une ou des biopsies du sein, ou avez des antécédents de cancer du sein dans votre famille
- avez eu un saignement vaginal anormal ou non diagnostiqué
- avez des antécédents de fibromes utérins ou d'endométriose
- avez des antécédents de pathologie hépatique (maladie du foie), d'ictère (jaunisse) ou de prurit (démangeaisons) lors de l'utilisation d'oestrogènes ou d'une grossesse
- consommez des boissons alcolisées
- fumez
- avez des antécédents de migraine
- avez des antécédents d'hypertension artérielle
- avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots sanguins, ou des antécédents personnels de maladie cardiovasculaire ou d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- avez des antécédents de maladie rénale, d'asthme ou d'épilepsie
- avez des antécédents de maladie osseuse (notamment certaines maladies métaboliques ou certains cancers susceptibles de perturber les concentrations sanguines de calcium et de phosphore)
- souffrez d'un diabète déjà diagnostiqué
- avez des antécédents d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie (taux sanguins de cholestérol et de triglycérides trop élevés)
- êtes enceinte ou susceptible de l'être
- avez subi une hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus)
- avez des antécédents de dépression
- êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale programmée ou devez rester alitée pendant une période prolongée.

EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, OESCLIM® est susceptible d'avoir des effets secondaires. L'effet secondaire le plus fréquemment observé est une rougeur ou irritation sous le patch et au pourtour de celui-ci. Dans les essais cliniques conduits avec OESCLIM®, environ 3 femmes sur dix ont

rapporté au moins une réaction cutanée locale au patch à un moment quelconque de leur traitement. Sur l'ensemble de tous les patchs appliqués dans le cadre de ces études, seules 4 % des applications de patch ont provoqué des réactions telles qu'érythème (rougeur), prurit (démangeaisons), taches, sensation de brûlure et gonflement.

La réaction indésirable à OESCLIM® la plus fréquemment décrite dans les essais cliniques est une réaction au point d'application du patch à type d'érythème, prurit, taches, sensation de brûlure et oedème (gonflement). Sur un total de 22 239 applications effectuées dans le cadre de trois essais cliniques, 1 017 patchs (4,6 %) se sont détachés. En deuxième place en termes de fréquence, on trouve les symptômes d'intolérance spécifique à l'oestrogénothérapie (traitement avec des oestrogènes), rapportés par 48,6 % des patientes ayant participé aux essais cliniques. Environ 30 % des patientes ont présenté des signes révélateurs d'une augmentation des concentrations d'oestrogènes comme une mastodynie (seins douloureux), des saignements intermenstruels (entre les règles normales) et des "spottings" (petits saignements entre les règles).

Les effets ci-après ont été observés chez des femmes utilisant des oestrogènes (y compris dans le cadre d'une contraception). Si ces symptômes persistent ou deviennent gênants, consultez votre médecin.

- nausées
- rétention hydrique
- migraine
- coloration localisée de la peau
- sensation de tension des seins et sécrétions vaginales excessives (peuvent être les signes d'une dose d'oestrogène trop élevée)
- persistance de douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, de nausées, de vomissements et d'une tension de l'abdomen (peuvent être les signes d'une lithiase biliaire)
- multiplication des ecchymoses, épistaxis (saignements de nez) abondants, règles particulièrement abondantes (peuvent être les signes de troubles de la coagulation)
- douleurs abdominales basses ou gonflement de la partie inférieure de l'abdomen, règles douloureuses et/ou abondantes (peuvent être signes du développement de fibromes dans l'utérus)
- coloration jaune des yeux et de la peau (peut être le signe d'un ictère ou "jaunisse")
- douleurs abdominales hautes ou gonflement de la partie supérieure de l'abdomen (peuvent être les signes de tumeurs du foie)

Consultez rapidement votre médecin si vous constatez les symptômes suivants :

- saignements vaginaux irréguliers
- sensation de tension des seins intolérable
- augmentation de volume de vos seins ou présence de grosseurs
- douleurs dans les jambes ou la poitrine ou sensation de jambes lourdes ou d'oppression au niveau du thorax
- céphalées (maux de tête) sévères
- étourdissements/vertiges

- modifications de votre vision
- irritation cutanée persistante ou sévère
- rétention hydrique ou météorisme (ballonnement) persistant pendant plus de 6 semaines.

Consultez immédiatement votre médecin si vous constatez les symptômes suivants :

- sensation de gorge serrée
- essoufflement soudain
- sensation d'oppression thoracique (au niveau de la poitrine) ou difficulté à respirer
- toux accompagnée d'expectorations sanglantes
- accélération de la fréquence cardiaque (pouls) ou étourdissements/vertiges
- inflammation sensible ou douloureuse des veines
- douleurs dans les jambes ou la poitrine ou sensation de jambes lourdes ou d'oppression au niveau du thorax
- tout autre symptôme anormal ou inhabituel, non mentionné dans cette notice.

COMMENT UTILISER OESCLIM®

Votre médecin vous expliquera quand débuter le traitement avec OESCLIM®. Les dispositifs transdermiques ou patchs OESCLIM® doivent être appliqués deux fois par semaine, à chaque fois le même jour de la semaine. Le dispositif doit être changé tous les 3 ou 4 jours.

OESCLIM® est généralement appliqué pendant 25 jours sur 28, suivis d'un intervalle de 2 à 7 jours sans traitement. Il doit donc être prévu 7 patchs par cycle. Afin de vous aider, nous avons inclus dans le conditionnement un calendrier indiquant les jours de la semaine où vous devez changer votre patch et le jour où vous devez retirer le 7^{e} patch (c.-à-d. le 25^{e} jour du cycle). Le cycle suivant débute le jour où est appliqué un nouveau patch.

Si vous n'avez pas subi d'hystérectomie et avez donc conservé votre utérus, votre médecin vous prescrira en même temps que le patch un autre médicament hormonal (un progestatif) que vous devrez prendre pendant au moins les 12 derniers jours de chaque cycle de traitement avec OESCLIM®.

Des saignements comparables à vos règles peuvent survenir pendant l'intervalle exempt de tout traitement. Ces saignements sont normaux et peu abondants.

Votre médecin peut choisir de vous prescrire ce traitement selon des modalités différentes, mieux adaptées à votre cas. Le dispositif transdermique peut aussi être appliqué en continu, sans intervalle exempt de tout traitement.

Vous devez impérativement vous conformer aux instructions de votre médecin et suivre scrupuleusement le schéma de traitement qu'il vous a indiqué. N'interrompez ou ne modifiez jamais votre traitement sans avoir demandé l'avis de votre médecin.

Comment OESCLIM® agit-il

L'oestradiol est le principal oestrogène produit par vos ovaires avant la ménopause, et c'est ce même oestrogène que contient OESCLIM®. Appliqué sur la peau, le dispositif transdermique OESCLIM® libère en continu de faibles quantités contrôlées d'oestradiol qui traversent votre peau et passent dans votre circulation sanguine. La quantité d'oestrogène prescrite dépend des besoins de votre organisme. Votre médecin peut ajuster la quantité d'oestrogène administrée en vous prescrivant un patch d'un dosage différent.

En libérant de l'oestradiol, OESCLIM® permet de soulager les symptômes de la ménopause.

Comment et où appliquer OESCLIM®

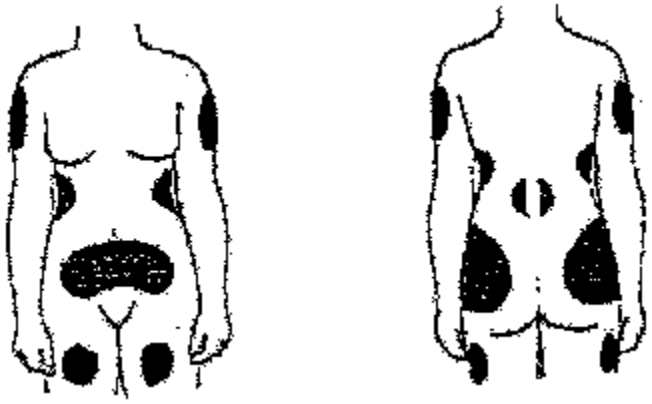
Le patch ne doit pas être appliqué deux fois de suite au même endroit. Toutefois, chaque application d'un dispositif doit toujours se faire dans la même région du corps (par exemple, si vous avez choisi d'appliquer les patchs sur vos fesses, vous devez alterner fesse droite et fesse gauche à chaque changement de patch).

1. **Préparation de la peau :** Pour que le patch adhère à la peau, celle-ci doit être propre, sèche et exempte de crème, lotion ou produits huileux ou gras. Si vous souhaitez utiliser une lotion pour le corps, faites-le une fois le patch correctement appliqué sur la peau. La zone de peau où appliquer le patch ne doit présenter ni irritation, ni écorchure ou plaie, afin de ne pas modifier la quantité d'hormone absorbée par la peau. Il est possible de se doucher ou de se baigner (y compris en piscine) tout en gardant le dispositif transdermique ; toutefois vous devrez éviter l'eau très chaude et les bains de vapeur, susceptibles de décoller le patch (voir la rubrique "Conseils pratiques").

2. **Où appliquer le dispositif transdermique OESCLIM® :** Le patch peut être appliqué sur la fesse, le torse (zone sous les bras commençant au niveau du coude et l'abdomen) ou sur la partie supérieure du bras ou de la cuisse (voir Fig. 1). Le patch ne doit pas être appliqué deux fois de suite au même endroit. Vous pouvez utiliser plusieurs fois le même point du corps, mais **jamais deux fois de suite**.

N'appliquez pas OESCLIM® sur l'abdomen en cas d'ajustement récent par votre médecin de la dose d'**OESCLIM®** par application sur d'autres parties de votre corps, ceci pourrait modifier la quantité d'hormone délivrée.

Fig. 1



Évitez les zones de peau qui sont le siège de frottements vestimentaires susceptibles de décoller le patch ou présentant une forte pilosité ou de nombreux plis.

Évitez également les zones où le patch risquerait d'être exposé à la lumière du soleil, ce qui pourrait compromettre son action.

OESCLIM® ne doit pas être appliqué sur les seins, afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables et une sensation d'inconfort.

3. **Ouverture du sachet :** Chaque dispositif transdermique OESCLIM® est emballé séparément dans un sachet protecteur hermétique. Ouvrez le sachet en le **déchirant** et sortez le dispositif du sachet. N'utilisez pas de ciseaux pour ouvrir le sachet, vous risqueriez d'endommager le patch.

4. **Retrait du feuillet de protection :** Le patch est composé d'une matrice adhésive imprégnée de substance active et d'un film protecteur transparent qui doit être retiré avant application.

   Pour séparer le patch de son film protecteur, soulevez un coin du film et tirez délicatement dessus pour le détacher du patch. Jetez le film protecteur. Évitez de toucher la face adhésive du patch avec les doigts et pressez-la sur votre peau, puis lisser le patch de la paume de la main.

   Le patch doit être appliqué sur la peau immédiatement après l'ouverture du sachet et le retrait du film protecteur.

5. **Application du dispositif transdermique OESCLIM® :** Appliquez la face adhésive à l'endroit que vous avez choisi. Assurez-vous que le dispositif transdermique colle

convenablement sur toute sa surface en insistant bien avec la paume de la main pendant environ 10 secondes.

6. **Quand et comment enlever le** patch**?** Pour enlever OESCLIM®, il vous suffit de soulever un bord et de tirer. Le dispositif transdermique OESCLIM® doit être changé deux fois par semaine. Renouvelez-le toujours les mêmes jours de la semaine. Si vous oubliez de changer le patch à la date prévue, ne vous inquiétez pas mais remplacez-le au plus vite et **reprenez** le schéma thérapeutique en cours.

   Les patchs utilisés seront repliés côté adhésif à l'intérieur et **jetés, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux familiers**.

   Appliquez un nouveau patch OESCLIM® sur la peau propre et sèche en un point différent.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage d'oestrogènes peut provoquer nausées, désagrément mammaire, rétention hydrique, météorisme (ballonnement abdominal) ou hémorragies vaginales chez la femme.

En cas de surdosage, retirez immédiatement le patch et prenez immédiatement contact avec votre médecin ou le Centre Anti-Poison de votre région.

INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Comme la plupart des médicaments, OESCLIM® contient d'autres substances (excipients) en complément de l'oestrogène. Ces excipients sont les suivants : copolymère EVA (éthylène – acétate de vinyle), dipropylène glycol, octyldodécanol, éthylcellulose, les films protecteurs étant composés respectivement de mousse et de polyester siliconé.

COMMENT CONSERVER OESCLIM®

OESCLIM® doit être conservé à température ambiante (entre 15° et 25°C). Ne pas congeler. **Ne pas conserver hors du sachet protecteur.** Le dispositif transdermique OESCLIM® doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie, avant comme après utilisation.

CONSEILS PRATIQUES : QUE FAIRE SI LE PATCH SE DÉTACHE

Si à l'occasion d'une douche ou d'un bain trop chauds le patch se détache, récupérez le et égouttez-le. Replacez ce patch sur une peau soigneusement séchée (pas au même endroit que précédemment) et reprenez le schéma thérapeutique en cours. Si le patch ne colle pas, appliquez un patch **neuf** et reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif conformément au schéma thérapeutique initial.

Si vous aimez les bains chauds, le sauna ou les bains à remous et que vous constatez que le patch se détache dans ces circonstances, vous pouvez retirer le patch **provisoirement** pendant que vous êtes dans l'eau. Si vous retirez provisoirement le patch, vous devez remettre le film protecteur, ôté avant l'application du patch, sur la face adhésive du dispositif. Si vous avez jeté ou égaré le film protecteur, vous pouvez utiliser du papier paraffiné. Ceci évitera l'évaporation du contenu du patch pendant que vous ne le portez pas.

Outre l'exposition à l'eau très chaude, le défaut d'adhérence du patch peut avoir d'autres causes. Si les patchs que vous appliquez se décollent régulièrement, ceci peut être dû à l'utilisation :

- d'une huile pour le bain
- de savons trop gras
- de produits hydratants pour le corps, appliqués avant la mise en place du patch.

Vous pouvez améliorer l'adhérence des patchs en évitant d'utiliser ces produits et en frottant le point d'application du patch avec un tampon imbibé d'alcool avant la mise en place du dispositif.

QUE FAIRE EN CAS DE ROUGEUR OU D'IRRITATION DE LA PEAU SOUS LE DISPOSITIF TRANSDERMIQUE OU À SON POURTOUR

Comme tout produit recouvrant de façon prolongée une surface de peau (comme les bandages), le dispositif transdermique OESCLIM® peut, chez certaines femmes, provoquer une irritation cutanée. Ce phénomène varie en fonction de la sensibilité de chaque femme.

Généralement, ce type de rougeur ne doit pas vous inquiéter, mais pour limiter le problème vous pouvez :

- choisir la fesse comme zone d'application
- alterner les points d'application du dispositif transdermique OESCLIM® chaque fois que vous appliquez un nouveau patch, soit normalement deux fois par semaine.

L'expérience acquise avec OESCLIM® montre que si, après avoir ôté le film protecteur, vous laissez le patch exposé à l'air libre pendant environ 10 secondes avant de l'appliquer sur votre peau, ces rougeurs cutanées n'apparaîtront vraisemblablement pas.

En cas de persistance d'une rougeur et/ou d'un prurit, consultez votre médecin.

N'OUBLIEZ PAS

Votre médecin vous a personnellement prescrit OESCLIM® après un examen attentif. Utilisez ce médicament en vous conformant strictement aux instructions de votre médecin et ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Votre médecin vous fera subir un examen de contrôle au moins une fois par an.

SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS CONTACTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

Dénomination du médicament

OESCLIM® 25 microgrammes/24 heures :	Dispositif transdermique de 11 cm² de surface, dosé à 5 mg de 17β-oestradiol.
OESCLIM® 37,5 microgrammes/24 heures :	Dispositif transdermique de 16,5 cm² de surface, dosé à 7,5 mg de 17β-oestradiol.
OESCLIM® 50 microgrammes/24 heures :	Dispositif transdermique de 22 cm² de surface, dosé à 10 mg de 17β-oestradiol.
OESCLIM® 75 microgrammes/24 heures :	Dispositif transdermique de 33 cm² de surface, dosé à 15 mg de 17β-oestradiol.
OESCLIM® 100 microgrammes/24 heures :	Dispositif transdermique de 44 cm² de surface, dosé à 20 mg de 17β-oestradiol.

Chaque dispositif transdermique est conditionné séparément dans un sachet papier/aluminium thermosoudé.

NOTIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous estimez que vous présentez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Santé Canada par l'un des moyens suivants :

Appel téléphonique sans frais pour les consommateurs et les professionnels de la santé :
téléphone : 866-234-2345 télécopie : 866-678-6789

Par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier postal au :
Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Division de l'information sur l'efficacité et l'innocuité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
Tunney's Pasture, 0701C
Ottawa ON, K1A 0K9
CANADA

REMARQUE : Avant de contacter Santé Canada, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Searchlight Pharma Inc.
Montréal, Québec H3J 1M1
1-855-331-0830
Dernière révision : 28 avril 2015

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. Baulieu EE. Steroid receptors and hormone receptivity: new approaches in pharmacology and therapeutics. Ed by Inserm. In Hormones and Breast Cancer, 1975, 55, 15-28.

2. Chetowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, et al. Biologic effects of transdermal oestradiol. N Engl J Med, 1986, 314, 1615-1620.

3. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. The Women's Health Initiative randomized trial. Influence of oestrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA. 2003; 289(24):3243-3253.

4. Erenus M, Kutlay K, Kutlay L, Pekin S. Comparison of the impact of oral versus transdermal oestrogen on serum lipoproteins. Fertil Steril, 1994, 61, 300-2.

5. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Gror D, Meire H, et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal ooestradiol and time since menopause. Lancet, 1991, 338, 839-42.

6. Grady S, Herrington D, Bittner V, et al for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA. 2002; 288(1):49-57.

7. Grodstein F, Coditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol, 1994, 83, 5-11.

8. Helgason S. Oestrogen replacement therapy after the menopause. Oestrogenicity and metabolic effects. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1982, 107, 1-29.

9. Hulley S, Grady D, Bush T, et al for the Heart and Oestrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of oestrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998; 280(7):605-613.

10. Jasonni VM, Bulletti C, Naldi S, et al. Biological and endocrine aspects of transdermal 17∃-ooestradiol administration on post-menopausal women. Maturitas, 1988, 10, 263-270

11. Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol, 1988, 159, 820-5.

12. Kron UB, SilfverStolpe G, Tengborn L. The effects of transdermal oestradiol and oral conjugated oestrogens on haemostasis variables. Trombosis haemostas, 1994, 71, 420-3.

13. Kuhnz W, Gansau C, Mahlel M. Pharmacokinetics of oestradiol, free and total oestrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17∃ oestradiol. Arzneim - Forsch Drug Res, 1993, 43, 966-73.

14. La Santé en France, faits majeurs et grandes tendances. Les principales pathologies, les maladies cardiovasculaires. La documentation française, Paris, 1989, pp 31-39.

15. Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce CRB, Le Gal M. Quality of life after menopause: influence of hormonal replacement therapy. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170, 618-24.

16. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various oestrogen formulations. Am J Obstet Gynecol, 1982, 144, 5, 511-518.

17. Means AR, O'Malley BW. Mechanism of oestrogen action: early transcriptional and translational events. Metabolism, 1972, 21(4), 357-370.

18. Mueller GC. Oestrogen action: a study of the influence of steroid hormones on genetic expression. Biochem Soc Symp. 1971, 32, 1-29.

19. Mueller GC, Cowan RA. Current Molecular insights into the mechanism of oestrogen action. Adv Biosci. 1975, 15, 55-76.

20. Murad F, Gilman AG. Oestrogens and progestins. Ed by Godman AG, Rall TW, Nies AS Taylor P. In: The Pharmacological Basis of Therapeutic, 1980, 8, 1423-1434.

21. Padwick ML, Endacott J, Whitehead MI. Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal oestradiol in the management of postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol, 1985, 152, 1085-1091.

22. Posthuma WFM, Westendorp RGJ, Vandenbroucke JP. Cardioprotective effect of hormonal replacement therapy in post menopausal women: is the evidence biased? BMJ, 1994, 308, 1268-9.

23. Powers MS, Shenkel L, Darkey PE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17∃-oestradiol: comparison with conventional oral oestrogens used for hormone replacement. Am J Obstet Gynecol, 1985, 152, 8, 1099-1106.

24. Ryan KJ, Engell LL. The interconversion of oestrone and oestradiol by human tissue slices. Endoc, 1953, 52, 287-291.

25. Selby PI, McGarrigle HHG, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal ooestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release,

bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. Clin Endocrinol, 1989, 30, 241-249.

26. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated Equine Oestrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004; 291(24):2947-2958.

27. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Oestrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289(20):2651-2662.

28. Stevenson JC, Crok D, Godsland IF, Lees B, Whitehead MI. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. Int J Fertil, 1993, 38 52, 30 - S.

29. Wagner JD, Clarkson TB, St Clair W, Schenke DC, Shively CA, et al. Oestrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. Clin Invest, 1991, 88, 1995-2002.

30. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine oestrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 29(14):1701 – 1712.

31. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288(3):321-333.

32. Wren BG, Routeledge DA. Blood pressure changes oestrogens in climacteric women. Med J Aust, 1981, 2, 528-31.

33. Documentation interne.